M0149

U N I V E R S I T E D E P A R I S V

FACULTE DE MEDECINE DE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975 N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'état)
p a r

Dominique, Patrice Roger L A R O C H E
né le 28 août 1947 à Noyon (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

LES CANCERS PAR CHLORURE DE VINYLE.

Président : Monsieur le Professeur A. HADENGUE.

U N I V E R S I T E D E P A R I S V

FACULTE DE MEDECINE DE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1975 N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'état)
p a r

Dominique, Patrice Roger L A R O C H E
né le 28 août 1947 à Noyon (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

LES CANCERS PAR CHLORURE DE VINYLE.

Président : Monsieur le Professeur A. HADENGUE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

grâce à qui j'ai pu entreprendre et terminer mes études de Médecine.
Aucun mot n'est suffisant pour leur exprimer ma reconnaissance.

A ma Femme,

son aide m'a été précieuse lors de la rédaction de cet ouvrage.
Qu'elle soit remerciée de sa patience.

A mes enfants, Emmanuel et Guillaume,

A mon frère,

A mes beaux parents, Monsieur et Madame POUSSARD,

à qui je dois beaucoup,
qu'ils trouvent ici un modeste témoignage de
ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur A. HADENGUE,

qui nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548103_0019

A Monsieur le Docteur CAVIGNEAUX,

qui nous a donné le sujet de cette thèse et nous a dirigé et conseillé dans son exécution.

A Madame GAUMY,
Monsieur F. KUHLEN,
Au Père André STOCKLIN,

qui ont participé à ce travail,
nous les remercions de leur aide
et de leur gentillesse.

TABLE des MATIERES

- Introduction p.1
- Historique, présentation du chlorure de vinyle utilité, fabrication mondiale. p.2
- Propriétés chimiques et physiques du chlorure de vinyle p.5
- Toxicité
  - -Toxicité générale du chlorure de vinyle p.6
  - -Etude analytique de la toxicité
    - Lésions osseuses et cutanées p.9
    - Symptomatologie globale p.12
  - Toxicité hépatique p.14
    - expérimentale p.14
    - épidémiologique p.17
  - Cancérogénèse
    - historique p.19
    - expérimentale p.20
    - épidémiologique p.27
    - tableau clinique p.35
    - histologie des angiosarcomes p.37

-Rapport entre chlorure de vinyle et cancer p.39

- Exposition professionnelle p.44

- Discussion
  - Attitude pratique en milieu professionnel p.46
  - Mesures générales de prévention pour toute nouvelle substance chimique p.49
  - Intoxication non professionnelle p.53

- Conclusion p.56

C A N C E R S par C H L O R U R E de V I N Y L E

INTRODUCTION

En janvier 1974, la possibilité d'une relation entre 3 cas d'angiosarcomes du foie et l'exposition professionnelle au chlorure de vinyle, venant confirmer les travaux expérimentaux de VIOLA et MALTONI, portait le chlorure de vinyle au premier rang des préoccupations des hygiénistes mondiaux.

HISTORIQUE ET PRESENTATION DU CHLORURE DE VINYLE- UTILITE

FABRICATION MONDIALE

HISTORIQUE DU CHLORURE DE VINYLE

(C'est vers 1870 avec le celluloïd que fut découverte la première matière plastique synthétique).

Le chlorure de vinyle fut découvert en 1835 par REGNAULT.

Il fut fabriqué commercialement en 1928 aux U.S.A. Depuis sa production n'a jamais cessé de croitre .

Aux U.S.A. en 1972 production: 2,310 millions de kg.
en 1973 : 2,428 " "

Production mondiale en 1971: 6,765 " "

Utilisation

On utilise le chlorure de vinyle pour effectuer la synthèse de résines copolymères et homopolymeres dont la plus répandue est le chlorure de polyvinyle. Son utilisation est très importante pour les produits ménagers, électriques, les emballages (matières alimentaires), intérieurs de véhicule de transport. Mais il pouvait également être utilisé sans transformation, comme agent propulseur dans les bombes insecticides, voire de produit de beauté. Son utilisation est largement répandue dans l'industrie .

PRESENTATION- FORMULE- PRODUCTION- TRANSFORMATION

POLYMERISATION.

Encore appelé: Monochloroethylène
Ethylène chloré
Ethylène monochloré
Chloroethène.

De formule: $C H_2 = C H CL$

Production:

Il est obtenu de 2 façons:

1°) par action de l'acétylène $C_2 H_2$ sur l'acide H CL en présence de catalyseurs tel que le charbon et le gel de silice avec des sels de mercure .

$$CH \equiv CH + H CL \longrightarrow CH_2 = CH CL$$

2°) par cracking thermique du dichloroéthane, celui-ci est obtenu par condensation de l'éthylène et du chlore $H_2 C = CH_2 + CL_2 \longrightarrow Cl H_2 C - CH_2 Cl$
par cracking $H_2 C = CH Cl + H CL$

Cette dernière réaction tend à devenir prépondérante car l'éthylène est une source meilleur marché que l'acét .

Puis par refroidissement, rectification et liquéfaction, le monomère purifié est stocké dans des réservoirs refroidis .

TRANSFORMATION

Le chlorure de vinyle polymérisé suivant 5 procédés dans de grandes autoclaves : en masse
en solution
par précipitation
en émulsion
ou plus souvent en suspension
permet d'obtenir des polymères chlorure de polyvinyle dont les propriétés sont :

- matière solide, en poudre ou en grain ,
- thermoplastique incolore
- inodore, insipide, ininflammable .

Cette résine associée à de nombreux adjuvants pour aboutir à la matière plastique qui sera mise en forme, usinée pour donner lieu au produit fini, dont les utilisations sont nombreuses .

Le chlorure de polyvinyle se décompose à des températures de l'ordre de 200° C- donnant naissance à de l'acide chlorhydrique, du benzène du toluène à l'état de trace (3).

La température de polymérisation est de l'ordre de 180° C.

PROPRIETES PHYSIQUES et CHIMIQUES DU CHLORURE DE VINYLE

Gaz incolore dans les conditions standard de température et de pression .
De faible odeur éthérée .
Facilement liquéfiable .
Se polymérise facilement à la lumière en présence de catalyseurs .
Il est inflammable, explosible .

P M			62,50		
Densité à 25°c 760 mhg			2,55 g/l		
Point d'inflammabilité			- 78° c		- 108°,4 F
T°c d'autocombustion			472° c		882° F
Point d'ébulition			- 13,37		+ 7 F à l'atmosphère
Point de fusion			-153,71°c		- 245° F
Tension de vapeur	mmHg:	10	100	692	2660
	C :-	87,5	- 55,8	-15,8	+25

Il peut se décomposer à la chaleur en dégageant des gaz chlorés dont du phosgène, du H Cl acide chlorydrique du CO_2, du CO.
Peu soluble dans l'eau.
Soluble dans l'alcool.
Très soluble dans l'éther et le C Cl_4 et le benzène.
Le chlorure de vinyle commercial peut contenir de nombreux types d'impuretés en faible proportion .

T O X I C I T E

TOXICITE GENERALE DU CHLORURE DE VINYLE

Toxicité aigüe

Les premières observations sur la toxicité du chlorure de vinyle n'ont été faites qu'en 1930 (réf: PATTY. F.A et YANT), on notait alors que :
des chiens exposés de :

- 5000 à 10.000 ppm, pas de perturbation,
- 25.000 à 50.000 ppm, troubles de l'équilibre, ataxie, somnolence.
- 100.000 à 250.000 ppm; augmentation de la fréquence respiratoire, narcose, convulsion, mort.
- pour des concentrations supérieures, signes de congestion et d'oedème du poumon .

On concluait alors, que la toxicité du chlorure de vinyle était inférieure à celle du chloroforme, en conséquence le chlorure de vinyle pouvait être utilisé comme anesthésique .

Cependant en 1933, VANOEHINGEN dans Public Health mettait en évidence la production par le chlorure de vinyle de graves troubles du rythme cardiaque chez le chien (100.000 ppm L'usage comme anesthésique était déconseillé ; bien que les troubles du rythme n'aient pas été retrouvés chez l'homme . Aucune autre pathologie n'apparaissait .

En 1961, MASTROMATTEO confirme que rats et souris supportent jusqu'à 200.000 ppm- 300.000, le chien supporte: 400.000 ppm 30 minutes , le cochon d'inde supporte 400.000 ppm

Les animaux décédés présentent une congestion pulmonaire, des manifestations hémorragiques, des troubles de la coagulation, et aussi une congestion du foie et des reins .

En 1963, LESTER, montre que chez l'homme, l'exposition à 4.000 ppm, 5 minutes, ne produit aucun troubl entre 8.000 et 12.000 ppm se produit un léger vertige, à 16.000 ppm pendant 5 minutes, troubles de l'équilibre, troubles de l'audition et de la vue, à 24.000 ppm perte de l'évaluation spatiale, de dimension; à 70.000 ppm, anesthésie complète ; à 120.000 ppm danger pour la vie de l'homme .

Mais ces doses étaient bien supérieures aux doses auxquelles les ouvriers pouvaient être exposés.

Le produit était donc considéré comme peu toxique.

Mais ces expérimentations ne portaient que sur des expositions très brèves et aigües .

TOXICITE CHRONIQUE

TORKELSON en 1961 met en évidence, par l'exposition de rats et de chiens à 500 ppm pendant 4 à 6 mois, des lésions dégénératives du foie et tubulo-interstitielles des reins .

En 1963, LESTER observe des rats exposés 19 jours à 50.000 ppm et 92 jours à 20.000 ppm.

Il notait une constante augmentation du foie, sans lésion histologique grave ou connue .

Ces constatations ne présentaient aucune corrélation avec la pathologie humaine .

2 cas d'intoxication aigüe avec décès, reportés par DANZIGER, ne montraient aucune lésion spécifique (hypéremie des poumons, reins, foie). L'absence de dosage et de connaissance des doses auxquelles furent exposés les sujets ne permettait pas de conclure . (1960-)

La concentration maximale tolérable de 500 ppm, valeur minimale pour laquelle se produit des troubles notables, histologiques chez l'animal, est suffisante .

La marge avec le seuil paraissant dangereux chez l'homme est grande: 5 mn de 8.000 à 12.000 ppm pour les premiers troubles légers: vertiges .

Une nouvelle phase dans l'étude de la toxicité du chlorure de vinyle débute en 1966, lorsque CORDIEZ décrit 2 cas d'acroostéolyse . Biéntôt suivit par MARIN, STRAUSS et CHATELAIN en 1967.

Toute la pathologie induite par le chlorure de vinyle était alors répertoriée:

- lésions osseuses et cutanées,
- lésions sur la thyroïde à type d'hypothyroïdie avec hypofixation, ainsi que des goitres colloïdaux (expérimentaux chez l'animal).
- lésions rénales à type de tubulonéphrite interstitielle expérimentale

Mais ce n'est qu'en 1969 et 1970 que les expérimentations animales de VIOLA et MALTONI permettaient de suspecter l'effet cancérigène du chlorure de vinyle .

ETUDE ANALYTIQUE DE LA TOXICOLOGIE

I- LESIONS OSSEUSES ET CUTANEES DUES AU CHLORURE DE VINYLE

Les premières décrites chez l'homme, sont les plus classiques :
- vaste tranche d'âge de 26 à 44 ans,
- la durée d'exposition allait de 6 mois à 3 ans ,
- tous, ou la plupart des sujets atteints étaient affectés au poste de nettoyage des autoclaves de polymérisation.

L'incidence des lésions osseuses dans cette population est de 4,5%.

Symptômes fonctionnels

- douleurs et paresthésies des mains et des doigts ,
- phénomènes vasomoteurs, type RAYNAUD.

Symptômes physiques

- élargissement, racourcissement des phalanges distales, mains pseudo-hypocratiques,
- mains froides,
- peau dure , sclérodermiforme
- couleur cyanique .

Radiographie: aspects les plus classiques: siégeant au niveau de la phalangette
- en sucre d'orge sucé,
- amputation de l'extrémité de la phalange en biseau,
- ostéolyse en bande, pseudo fracture,
- ou osteolyse massive centrale respectant un mince liseré périphérique.

L'atteinte n'est jamais symétrique au niveau des mains, elle se fait exceptionnellement au niveau des pieds.

Les bilans biologiques sont normaux (hépatiques, rénaux

L'évolution .

Les signes fonctionnels sont variables, peu influencés par les traitements médicaux vasodilatateurs et l'interruption de l'intoxication. Les douleurs persistent plus ou moins, ou disparaissent .

Par contre les images radiologiques, après arrêt de l'exposition, montrent une nette tendance à la réparation avec recalcification sur une durée moyenne de 2 ans .

La physiopathogénie .

Une hypothèse a été évoquée grâce à une artériographie (thèse de J.P. BENOIT) et aux examens sphygmographiques.

Il s'agit d'une atteinte vasculaire au niveau du pôle artério-locapillaire, les résistances sont élevées par un processus lésionnel qui diminue le calibre des vaisseaux et atténue leur élasticité .

Cette hypothèse semble corroborée par les biopsies cutanées qui montrent les lésions capillaires .

Bien que de physiopathogénie discutée, la fréquence des troubles chez les ouvriers nettoyeurs d'autoclaves a permis d'en établir l'origine professionnelle .

Les lésions reproduites expérimentalement avec le chlorure de vinyle, chez l'animal sont les mêmes que celles de l'homme .

Ce point fut établi par VIOLA (Med. Lavoro, vol 61, 1970). En 1972, les lésions cutanées et osseuses à type d'acroostéolyse faisaient l'objet du 52ème tableau des Maladies Professionnelles .

Récemment (1974) RETY et LAZARD, proposaient une méthode permettant un diagnostic précoce d'atteinte vasculaire au niveau des mains par la thermographie infrarouge. Intérêt de cette méthode :
- en faveur de la pathogénie vasculaire,
- apprécie de façon objective lorsqu'aucune lésion osseuse n'est décelable et que seuls existent des signes subjectifs,
- cet examen permet-il un diagnostic précoce ? l'hypothermie précède-t-elle la lésion osseuses ?

Les autres manifestations de la maladie ont été répertoriées par SUCIU, DREJMAN VALASKAI, qui se sont attachés à préciser la symptomatologie globale, sans s'attacher aux seuls faits évidents et parlants .

II- 1967- SYMPTOMATOLOGIE GLOBALE

Symptomatologie due à l'exposition au chlorure de vinyle Aspect de la maladie d'après l'étude de 168 travailleurs occupés dans 2 usines où l'on fabrique du polychlorure de vinyle.

Signes nerveux:

- euphorie, état pseudo-ébrieux,
- puis pesanteur des jambes
- vertiges
- somnolence ou véritable narcose plus ou moins prolongée cédant dès le retour à l'air, ou persistant plusieurs heures.

Manifestations digestives

- anorexie puis nausées et vomissements .
- 30,2% des cas: hépatomégalie sans ictère dont le diagnostic différentiel avec l'hépatite virale anictérigène est difficile.

Les faits ayant poussé SUCIU à voir un mécanisme toxique à cette hépatomégalie sont :

1°) régression lors de la cessation de l'exposition,
2°) consistance molle au début ,
3°) absence d'hépatomégalie chez les travailleurs occupés dans d'autres sections de l'entreprise .

Les examens biologiques intéressants sont dans ce cas l'électrophorèse des protéines et les aldolases .

La B. S. P. ne s'est avérée pathologique que dans un nombre limité de cas. Ce qui tend à prouver que les altérations hépatiques ne sont pas situées au niveau du parenchyme. Les hépatomégalies d'origine toxique, de mécanisme congestif au début, évoluent lors de la répétition des expositions vers des hépatites toxiques aiguës puis d'hépatites chroniques avec foie de consistance ferme (confirmé par deux biopsies).

Manifestations angionévrotiques

Syndrome de RAYNAUD : 6 % des cas.

Manifestations cutanées

d'abord prurit, puis au niveau du visage et des mains urticaire, puis papules microvésiculaires, croûtes étendues. Certaines disparaissent spontanément, d'autres sont traînantes, réapparaissent à la reprise du travail.

Sclérodermie.

Manifestation endocrinienne

Hypothyroïdie : nature centrale.

La maladie est encore à la phase de perturbation reversible.

TOXICITE HEPATIQUE ET CANCEROGENESE DU CHLORURE DE VINYLE

TOXICITE HEPATIQUE

a) Etude expérimentale.

. Dès 1961, TORKELSON exposant des rats de laboratoire à 500 ppm de façon prolongée au chlorure de vinyle : 7 heures par jour pendant quatre mois et demi, et des lapins à 200 ppm, 7 heures par jour pendant six mois, mettait en évidence une augmentation de volume du foie, ainsi que de discrets changements histologiques : dégénerescence centrolobulaire, nécrose, vacuolisation des hépatocytes. A 50 ppm il n'y avait aucune modification.

. En 1963, LESTER et GREENBERG reprenaient expérimentalement les expositions prolongées dans leur protocole :
- 5 rats mâles et femelles étaient exposés huit heures par jour, durant dix neuf jours à 50.000 ppm.
- et 60 rats mâles et femelles étaient exposés à 20.000 ppm, huit heures par jour pendant quatre vingt douze jours.

Ils notaient alors une augmentation de poids du foie des animaux exposés, très substantielle allant au-delà de 30 % par rapport à celui des animaux de contrôle.

Les modifications morphologiques des cellules étaient classées comme suit :

COTE			
1	Pas de gonflement	Pas de vacuoles	Sinusoïdes visibles
2	Léger gonflement	Miniscules vacuoles ou pas	Sinusoïdes visibles mais comprimés
3	Gonflement modéré	La plupart des cellules avec des vacuoles visibles ou petites	Sinusoïdes comprimés
4	Gonflement net	Vacuoles larges et irrégulières ou espaces clairs	Compression des sinusoïdes, changement focalisé dans la répartition
5	Comme 4, mais	Changement plus important	et plus diffus

Tous les autres organes étaient normaux ou à la limite de la normale.

Les coupes de foie montraient des moyennes supérieures pour les sujets exposés que pour les témoins.

Dans l'exposition à 5 % (50.000 ppm) pendant dix neuf jours, la moyenne était de 4,56 chez les sujets exposés, et de 2,93 chez les controles.

Dans l'exposition à 2 % (20.000 ppm) la moyenne était de 3,63 chez les sujets exposés et de 1,58 chez les controles.

Aucune notion n'est apportée sur la réversibilité des lésions à l'arrêt de l'intoxication. De plus, on note que les contrôles des animaux exposés à 5 % ont un foie plus gros que ceux des sujets exposés à 2 % (20.000 ppm).

Après avoir discuté les travaux de TORKELSON et les siens, LESTER conclut :

1°/ Qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre les anomalies histopathologiques et les augmentations de poids du foie, car toutes les possibilités sont rencontrées à l'exception toutefois d'une diminution de poids associée à des anomalies histopathologiques.

2°/ Que les modifications histologiques observées ne doivent pas être considérées comme pathologiques.

3°/ Les concentrations auxquelles les rats furent soumis sont quarante fois supérieures à celles utilisées par TORKELSON et si une corrélation dose-effet devait être établie, la pathologie observée dans l'expérimentation de LESTER aurait été plus importante que celle de TORKELSON, ce qui n'était pas le cas.

Ainsi pour conclure des expérimentations complémentaires étaient nécessaires, aucun changement dans le T. L. V. : 500 ppm n'était pratiqué.

b) Etude épidémiologique

SUCIU et DREJMAN qui publiaient en 1963 l'étude de 168 ouvriers exposés au chlorure de vinyle, précisaient l'expression clinique de l'intoxication prolongée par chlorure de vinyle.

Ils soulignent en particulier la fréquence relative des hépatomégalies constatées, 30,2 % en regard des 6 % du syndrome de RAYNAUD et des 4,5 % d'acroostéolyse.

Ces hépatomégalies, d'importance modérée, deux à trois travers de doigt, de consistance élastique, s'accompagnent dans 6 % des cas de splénomégalie.

Le diagnostic différentiel est difficile avec l'hépatite aniclérique épidémique.

Les examens biologiques perturbés sont : électrophorèse, élévation modérée et dissociée des diverses tranches de globuline, diminution des albumines

Les aldolases sériques élevées testent les plus sensibles.

La biopsie, dans deux cas, révèle une hépatite chronique.

Dans la plupart des cas, il faut noter la tendance au retour à la normale de cette hépatomégalie sans traitement autre que l'arrêt de l'exposition. SUCIU penche en faveur de la nature toxique de cette hépatomégalie.

. KRAMER étudie les tests hépatiques perturbés chez des sujets ayant vingt ans d'exposition à 300 ppm.

Le test qui paraît le mieux corellé avec l'exposition semble être le test à la B.S.P..

Deux des sujets présentaient le test à la B.S.P., le plus perturbé. Ils furent examniés après trois ans de soustraction au risque, de 1965 à 1968. Un des sujets avait des examens revenus à la normale, l'autre restait perturbé. Il avait des antécédents d'hépatite précédant l'exposition.

Cependant le bilan hépatique avant l'exposition était normal.

. MARSTELLER a observé vingt nettoyeurs d'autoclave suspects de dysfonctionnement hépatique âgés de 30 à 56 ans, dont l'exposition varait de un an et demi à vingt et un ans.

Dans chaque cas la déviation des paramètres biochimiques, laparoscopiques ou histologiques par rapport à la normale, était insignifiante, non spécifique.

Mais la représentation par tableau montre que dans ce groupe l'acroostéolyse, qui a donné son nom à la maladie, n'est pas le symptôme majeur. Ceux-ci sont bien plutôt la thrombopénie, retrouvée dans seize cas sur vingt, le dysfonctionnement hépatique plus ou moins prononcé, B.S.P. perturbée dix neuf fois sur vingt, la splénomégalie et l'hypertension portale.

L'aspect morphologique est en accord avec l'hypothèse de dysfonctionnement hépatique chronique, toxique.

Cependant la corrélation entre étiologie et pathogénie reste en question tant qu'aucune mesure de concentration au poste de travail ne sera possible et tant que nous n'aurons que des connaissances partielles des méthodes de production.

MARSTELLER souligne l'existence histologique de fibrose septale de l'espace porte et la fibriose collagène des parois des sinus .

Il montre aussi des signes de dysfonctionnement pulmonaire avec restriction .

CANCEROGENESE DU CHLORURE DE VINYLE

HISTORIQUE et CHRONOLOGIE

L'effet proprement carcinogène du chlorure de vinyle n'a été découvert qu'en 1970 (mai), par VIOLA. Celui-ci rapporte lors du Xème Congrès International sur le cancer à Houston (1970), et dans " Cancer research", l'apparition de tumeurs de la peau, des poumons et des os, chez les rats exposés à 30.000 ppm de chlorure de vinyle, 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12 mois de suite .

MALTONI, d'après les résultats de VIOLA débute ses expérimentations fin 1970. Il observe le premier angiosarcome du foie en Août 1972, chez le rat, de même que des cancers des pavotides et nephroblastomes pour des concentrations de l'ordre de 250 ppm.

Un rapport de janvier 1973 fait mention de cancer des conduits auditifs, des reins, du foie, pour des concentrations de 500 à 250 ppm.

Ces tumeurs ne sont observées ni à des concentrations de 50 ppm, ni sur des animaux contrôlés.

KEPLINGER de " Bio Test M.C.A." confirme en juillet 1973 le développement de tumeurs survenues chez la souris. Finalement en janvier 1974 sont publiés les premiers cas humains d'angiosarcomes du foie dont on évoque l'étiologie toxique par le chlorure de vinyle . Ces cas ayant abouti au décès ont été observés en: septembre 1971
mars 1973
décembre 1973

La relation entre ces 3 cas et l'étiologie probablement toxique n'a été faite qu'en janvier 1974. Depuis plus de 30 cas ont été décrits dans le monde : U.S.A., Angleterre, Allemagne.

FAITS EXPERIMENTAUX

VIOLA publiait successivement dans 3 articles le fruit de ses expérimentations : Medicina Lavoro 70
Congrès Houston 70
Cancer Research

- 25 rats albinos de 150 gr sont exposés aux vapeurs de chlorure de vinyle, 4 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 12 mois à une concentration de 30.000 ppm.

Les premiers mois de traitement sont bien tolérés. Les rats ne montrent aucune modification de poids. Ce n'est qu'à partir du 10ème mois et jusqu'au 12ème mois qu'apparurent les tumeurs :

- de la peau chez 65% des animaux à partir du 10ème mois,
- des poumons chez 26% des animaux
- rarement des os .

Les tumeurs de la peau siégeant au niveau du conduit auditif étaient le plus souvent des carcinomes épidermoïdes et mucoépidermoïdes, ce sont les plus rapides à se développer.

Les tumeurs des poumons étaient des adénocarcinomes, celles des os des ostéochondromes .

VIOLA pouvait ainsi conclure : le chlorure de vinyle est effectivement carcinogène pour le rat. La peau est très sensible. Mais aucune extrapolation à l'homme de ces expériences ne peut être faite .

Dans l'article du"Med. Lavoro" de 1970, en plus des lésions tumorales, une atteinte hépatique. L'examen histologique du foie des animaux exposés montrait déjà des signes de prolifération des cellules de KUPFER qui étaient souvent hypertrophiées .

De nombreuses cellules en cours de processus de régression qui va de la dégénération turpide du cytoplasme à la nécrose avec polymorphisme nucléaire sont mises en évidence. Certaines cellules présentent des noyaux géants ou des noyaux doubles .

Les capillaires portaux, les veines centrolobulaires et les sinusoïdes étaient souvent obstrués par de nombreux foyers de nécroses localisées .

Le projet de l'expérimentation de MALTONI naquit des résultats préliminaires du laboratoire du Professeur VIOLA.

Les conclusions de MALTONI, qui revoit l'expérimentation de VIOLA, sont :

1°) Le chlorure de vinyle a bien un effet cancérogène sur le rat.
2°) 30.000 ppm est une dose très élevée .
3°) Les tumeurs décrites comme cutanées ont en réalité pour origine la " ghiondole di zymbal" et celles-ci sont sensibles à un large spectre d'agents cancérogènes .
4°) Les tumeurs pulmonaires sont des métastases des tumeurs de " ghiondole di zymbal".

Technique

1°) Construction d'appareils permettant l'exposition d'un grand nombre de rats à des concentrations variant de 30.000 à 50 ppm.

2°) Chlorure de vinyle fournit par la Montedison impuretés ordinaires.

3°) Matériel vivant: rats de la souche Sprague Dawley

Tous les animaux restent en observation jusqu'au décès spontané puis subissent une autopsie complète .

15 expérimentations sont faites ou en cours. 6 actuellement peuvent être analysées. Les conclusions en sont:

1°) Le chlorure de vinyle est cancérogène dans les conditions:
- expérimentales, il provoque des cancers des " ghiondole di zymbal", des néphroblastomes et des angiosarcomes du foie et d'autres tissus chez le rat.

- des adénomes et adénocarcinomes du poumon, des cancers des mammelles, des angiosarcomes du foie chez la souris.

2°) Il existe une relation dose-effet.

3°) Nephroblastome et tumeur des " ghiondole di zymbal" peuvent être bilatérales .

4°) Les angiosarcomes du foie sont multicentriques .

5°) Chez les animaux traités qu'ils soient porteur ou non d'angiosarcome, ils présentent fréquemment des altérations vasculaires diffuses de tissus variés, consistant en prolifération endothéliale atypique. L'action oncogène sur les vaisseaux prend l'aspect d'un effet de système: carcinogène pour l'endothélium.

6°) L'observation de 3 angiosarcomes osseux suggère une nouvelle hypothèse pathogénique de l'acroostéolyse due au chlorure de vinyle.

- Chez aucun des animaux non traités, Sprague Dawley de notre souche, on n'a observé de cancer de " ghiondole di zymbal", d'angiosarcomes du foie ou extra hépatiques, ni de néphroblastome. 3 cas de cancer de "ghiondole di zymbal" ont été décrits comme spontanés chez ces rats en 1962.

- A notre connaissance, chez le rat, on n'a jamais rapporté de cas de néphroblastome ou d'angiosarcome du foie spontané.

- Aucun néphroblastome n'a été provoqué expérimentalement. Les angiosarcomes du foie sont induits expérimentalement :
- chez le rat: diétylnitrosamine
- chez la souris angiosarcomes hépatiques extra hépatiques sont induits avec : o-aminoazotoluène, p-dimétylaminobenzène-1-azo-2 naphtalène et urétane, dictylnitrosamine et dimétylidrazine,
- chez le chien les angiosarcomes sont produits par le thorostrast.

MALTONI expérimente également, en administrant par voie transplacentaire de 10.000 et 6.000 ppm de la 12ème à la 18ème semaine de gravidité, 4 heures par jour, 7 jours par semaine . Il a produit 2 cas d'angiosarcome sous-cutané sur 146 sujets.

- Il faut noter que chez une souris est apparu un adéno-cancer de la mammelle à 34 semaines pour 50 ppm, 4 heures par jour, 5 jours par semaine, que chez la souris la relation dose-effet est plus évidente .

- On savait déjà que certaines substances chimiques pouvaient induire des angiosarcomes , en particulier 1,1-diméthylhydrazine, cependant les délais d'apparition sont très longs, pouvant atteindre de 41 à 66 semaines (14 mois).

La localisation préférentielle est le foie, par conséquent toutes les expérimentations effectuées avant celles

de VIOLA et MALTONI, bien qu'elles aient été pratiquées avec des doses importantes, étaient faites sur des périodes bien trop courtes, et s'apparentaient davantage à l'étude de la toxicité aigüe ou subaigüe que chronique, l'effet carcinogène ne pouvait pas être mis en évidence dans ces conditions.

Ainsi le rôle cancérogène du chlorure de vinyle était mis en évidence expérimentalement et l'on pouvait noter la formation d'angiosarcomes en particulier le foie.

Ces tumeurs sont intéressantes car elles sont très rares et jusqu'à présent peu de substances étaient rendues responsables de leur apparition (thorostrast, 11 diméthyl-1 hydrazine.

Le fait qu'elles aient été décrites chez l'homme avec une plus grande fréquence, chez les sujets exposés au chlorure de vinyle, est du plus haut intérêt.

Une mise au point de 1958, d'après la littérature, recensait 117 cas dont 21 hépatiques. Un cas d'angiosarcome hépatique était dû au radium et de nombreux cas au thorotrast et à l'arsenic.

D'autres dérivés halogénés des hydrocarbures ont été étudiés. Le chloroforme et le tétrachlorure de carbone ont été rendus responsables de l'apparition d'hépatome chez la souris .

Le tétrachlorure de carbone a pu provoquer des hépatomes chez le hamster .

Le rat parait réfractaire .

La potentialité cancérogène du tétrachlorure de carbone parait mise en évidence par l'apparition d'un cas de cancer du foie chez un sujet porteur de cirrhose du foie . Le tétrachlorure de carbone était utilisé comme agent extincteur.

Le trichloréthylène administré à des souris par voie orale à des doses et dans des conditions équivalentes à celles retenues dans les expérimentations avec le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, n'a pas révélé de potentialité cancérogène (TRUHAUT R.).

Le pouvoir cancérogène du chlorure de vinylidène utilisé pour la synthèse du Saran a été incriminé par certain.

Les expérimentations sont actuellement en cours, aucune certitude n'est encore acquise . Il ne serait pas raisonnable d'accuser sans preuve tous les produits dont la formule chimique présente quelques similitudes avec celles du chlorure de vinyle .

E P I D E M I O L O G I E

Les cas cliniques.

Jusqu'à présent 30 cas ont été décrits: 16 aux U.S.A., 16 en Europe dont 3 en Allemagne, 2 en Suède, 2 en Angleterre, 1 en Norvège-(cf tableau) et 1er cas en France .

Le cas Greech est le cas princeps:

Un homme de 36 ans, blanc, exposé depuis 15 ans comme chimiste dans une usine de chlorure de vinyle. Le signe révélateur fut une hémorragie à type de mœlena- sans antécédants. Lors du premier examen on ne décèle aucune anomalie, ni physique, ni biologique .

Une récidive, 4 mois plus tard, en mai 1970 de moelena conduit à la découverte d'un gros foie, d'une splénomégalie.

Biologiquement la bilirubine, les phosphatases alcalines, LDH et SGOT étaient discrétement augmentées .

Sur le T.O.G.D. apparaissaient des varices oesophagiennes .La scintigraphie hépatique était compatible avec une grosse tumeur du lobe gauche s'étendant vers le lobe droit.

Macroscopiquement aspect à la laparotomie .

Foie très augmenté de taille ainsi que la rate.
Adhérence du foie à la face antérieure de l'estomac.
La capsule hépatique est épaisse et dure.
Présence d'une matière gélatineuse entre le foie et l'estomac.

CAS CONFIRMES D'ANGIOSARCOMES DU FOIE CHEZ DES TRAVAILLEURS EXPOSES AU C.V. OU P.C.V.

S	PAYS	AGE	DUREE d'EXPOSITION	DATE DU DIAGNOSTIC	DUREE SEPARANT LA PREMIERE EXPOSITION DU DIAGNOSTIC	POSTE DE TRAVAIL
	U.S.A.	49	I6	03-03-73	22	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	36	I3	00-05-70	I4	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	58	28	I9-I2-73	28	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	43	I5	I9-08-67	I5	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	52	I8	09-04-64	20	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	45	I2	00-02-74	I2	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	45	I8	00-00-68	24	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	4I	I5	00-08-6I	I5	Employé à la Polymérisation
	U.S.A.	43	I7	0I-03-74	29	Employé à la Polymérisation
O	U.S.A.	55	I7	00-05-68	I7	Employé à la Polymérisation
I	U.S.A.	6I	23	00-03-70	23	Employé à la Polymérisation
2	U.S.A.	50	I5	02-05-69	20	Employé à la Polymérisation
3	U.S.A.	53	30	00-05-74	30	Employé à la Polymérisation
4	U.S.A.	60	00	00-06-73	36	Isolement pour plastique de cables electriques
5	U.S.A.	47	10	00-07-72	00	Comptable dans une fabrique de C.V.
6	U.S.A.	4I	04½	00-00-69	I7	Employé à la Polymérisation

Tableau suite

CAS	PAYS	AGE	DUREE d'EXPOSITION	DATE DU DIAGNOSTIC	DUREE SEPARANT LA PREMIERE EXPOSITION DU DIAGNOSTIC	POSTE DE TRAVAIL
I7	All. Ouest	40	I4	00-00-7I	I4	Employé à la Polymérisation
I8	All. Ouest	39	II	00-00-69	II	Employé à la Polymérisation
I9	All. Ouest	43	I4	00-00-74	I4	Remplissage de cuve de pesticide avec C.V.
20	Angleterre	7I	20	00-I2-72	26	Employé à la Polymérisation
2I	Angleterre	55	II	00-02-70	24	
22	Norvège	56	2I	20-I2-7I	22	Employé à la Polymérisation
23	Suède	43	I8	00-02-70	I9	Employé à la Polymérisation
24	Suède	6I	23	I5-05-72	27	Production de monomère
25	Roumanie		RENSEIGNEMENTS	NON	CONNUS	
26	Tchécoslov		RENSEIGNEMENTS	NON	CONNUS	
27	Tchécoslov		RENSEIGNEMENTS	NON	CONNUS	
28	Italie	36	03	I9-04-7I	06	Fabrication de sacs en plastic
29	Italie	43	06	I3-I2-72	I5	Employé à la Polymérisation
30	France	43	I9	00-00-00	I9	Employé à la Polymérisation

Des ganglions retropéritoneaux très mous, augmentés de volume d'aspect succulent.
Une biopsie du foie fut pratiquée .

Il y eut des hémorragies consécutives à celle-ci qui purent être controlées par des sutures du parenchyme .

Aspect macroscopique : anatomopathologique
- par place: aspect hépatique normal
- ailleurs: teinte claire, tissu ferme avec plage spongieuse et molle.

Aspect microscopique

La plupart du parenchyme hépatique est remplacé par une prolifération cellulaire luxuriante, formant des espaces irréguliers.

Les espaces ont de nombreuses trabeculations, leur lumière sont bordées par des cellules endothéliales d'aspect malin .

Ca et là ces cellules se multiplient en travées solides, ailleurs elles bordent des capillaires .

Il y a un stroma néoforme avec des degrés variés de hyalinisation .

Diagnostic: angiosarcome, hemangioendothéliome malin.

Evolution

- Après cobaltothérapie:3600 R, injections intra-artérielles 5 Fu,
- Les altérations biologiques s'aggravent: bilirubine, phosphatases alcalines, LDH, SGOT,
- Apparition d'ascite récidivante.
- Retourne au travail.
- Décède de sa tumeur hépatique 14 mois après la biopsie, 18 mois après le premier symptôme le 27 septembre 1971.

CREECH note encore 2 autres cas identiques décédés les 3 mai 1973 et 19 décembre 1973.

Ces 3 cas, étant vus par des praticiens différents, n'avaient pas été liés . Cependant pour ces 3 cas, les auteurs reconnurent la grande rareté de cette tumeur et apprenant que les 3 ouvriers ont travaillé dans une usine de chlorure de vinyle, ont apporté ces faits à la connaissance de la compagnie Goodrich, qui avertit le National Institute of occupational Safety and Health(NIOSCH les 22 et 23 janvier 1974.

UN CAS FRANCAIS DECRIT EN DECEMBRE 1974

Cas de M.H.... décédé en février 1967 à l'âge de 43 ans .

Durée d'exposition: 19 ans, de janvier 1946 à février 1949, de janvier 1951 à février 1967

Poste de travail : polymérisation .

Conducteur de polymériseur avec travaux réguliers de décrôûtage entraînant la pénétration dans l'autoclave, à une époque où la connaissance d'un risque chronique n'existait pas.

Atelier de conception ancienne .

Clinique

Circonstance de révélation dramatique : un tableau de grande hémorragie abdominale faisant craindre la fissuration d'un anévrisme abdominal fait décider l'intervention. " Compte rendu opératoire ".

Hémorragie épouvantable que l'on contrôle par compression de l'aorte et on constate alors qu'il s'agit d'un angiome occupant tout le lobe droit du foie qui saigne. Clampage du pédicule hépatique, clampage du lobe droit, hémorragie contrôlée tension 9.

Décision d'hépatectomie droite. On agrandit alors la médiane en phreno-laparotomie dans le 10ème espace droit : la masse angiomateuse est adhérente à la veine cave et on la blesse en dix points. Suture.

M. H... décède le lendemain de l'intervention.

Anatomie pathologique

Aspect de sarcome sans limitation nette d'avec le parenchyme adjacent, vastes lacunes hémorragiques bordées de cellules volumineuses, arrondies ou fusiformes. Quelques différenciations vasculaires ou capillaires plus poussées.

Le trichrome de Masson confirme les différenciations vasculaires. L'aspect est celui d'un hemangio-endothélio-sarcome du foie.

Antécédents

Hépatomégalie, syndrome migraineux,. Point de Murphy à l'examen. Dans les 10 années précédentes, pas d'amaigrissement jusqu'au dernier examen annuel en mars 1965. Pas de notion d'éthylisme.

AUTRES CAS :

- 3 cas allemands ayant décédé à 38,39, 43 ans, après 12 et 11 ans d'exposition au nettoyage des autoclaves ou au remplissage des cuves d'insecticide au chlorure de vinyle comme agent propulseur.

- 1 cas anglais chez un homme de 71 ans ayant travaillé vingt ans aux autoclaves, cas de LEE.

Rapport de l'étude faite par TABERSHAW et GARREY en août 1974, sur la mortalité des travailleurs dans une manufacture de chlorure de vinyle.

Cette étude portait sur 7.128 sujets exposés au chlorure de vinyle et dont le dossier était complet le 31 décembre 1972.

La mortalité parmi cette population était étudiée :

1°) En fonction de l'intensité de l'exposition jugée sur l'index d'exposition calculé comme suit :

$$\frac{\text{Nombre de mois exposés X score d'exposition + nombre de mois X score 2.}}{\text{Nombre de mois exposés au total.}}$$

score d'exposition attribué en fonction des postes de travail, exemple score maximum pour nettoyeur d'autoclave.

2° En fonction de la durée d'exposition plus ou moins de 60 mois.

3°) En fonction de ces deux indices :

index d'exposition 1,5 durée d'exposition de plus ou moins 60 mois

Les résultats sont analysés en fonction de la mortalité d'une population tout venant.

RESULTATS

Cette étude montre que la mortalité
- globale est inférieure dans la population des travailleurs.

Ce fait s'explique :

1°) par la sélection à l'embauche .
2°) la surveillance médicale de la Médecine du Travail .

La mortalité est nettement plus élevée pour 4 étiologies :

- cancers digestifs
- cancers respiratoires
- cancers d'origine non déterminée
- lymphomes.

De plus la mortalité pour ces 4 étiologies augmente en fonction de l'accroissement de l'index d'exposition et de la durée d'exposition au chlorure de vinyle.

Soulignons la corrélation qui existe entre toxique et tumeurs .

En ce qui concerne les cancers digestifs, sur 19 cas 5 cas d'angiosarcomes ont été découverts .

L'auteur conclut que si ces 5 cas n'avaient pas été découverts on n'aurait pas pu prouver une relation entre le cancer digestif et l'exposition . Ainsi les décès dans cet échantillon sont attribuables à l'angiosarcome .

TABLEAU MONTRANT LE NOMBRE DE CAS PAR RAPPORT A L'INDEX D'EXPOSITION ET LA DURÉE.

Indice d'exposition 1,5 7 cas	Indice d'exposition 1,5 12 cas
Influence durée 60 mois 2 cas	Influence durée 60 mois 17 cas
En fonction de l'indice d'exposition 1,5 60 60 1 cas 6 cas	En fonction de l'indice d'exposition 1,5 60 60 1 cas 11 cas

L'influence de la durée d'exposition est donc supérieure à celle de l'index.

TABLEAU CLINIQUE DES ANGIOSARCOMES DU FOIE

La plupart sont apparus chez des sujets de sexe masculin. La moyenne d'âge lors du diagnostic était de 48 ans, âge limite de 36 à 60 ans. 1 cas Anglais à 71 ans .

La durée d'exposition est en moyenne de 20 ans limite de 11 à 30 ans. La période séparant la première exposition et le diagnostic est de 21 ans avec des extrêmes de 11 à 36 ans .

Cliniquement

L'aspect n'est pas différent des cas d'angiosarcomes d'autre étiologie.

Signes généraux:

- altération de l'état général,
- amaigrissement important
- fébricule
- anorexie .

Signes fonctionnels

- douleur de l'hypocondre droit
- hémorragie digestive ce qui a pu conduire à des erreurs diagnostiques avec les ulcères gastriques .

Signes physiques

- grois foie
- ascite
- oedème des membres inférieurs

Examens complémentaires

- anémie, thrombopénie ; BSP perturbée ;
- bilan hépatique perturbé de façon variable sans élément spécifique, bilirubine augmentée ;
- électrophorèse avec augmentation des différentes fractions $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta\alpha$, augmentation des phosphatases abalines, test précis et précoce ;
- les S.G.O.T. s'élèvent plus tardivement, l'intérêt de l'αfoetoprotéine n'est pas prouvé ;
- la biopsie transpariétale à l'aiguille est dangereuse : risque d'hémorragie.

Le diagnostic n'est souvent porté que lors de l'autopsie.

Ces tumeurs sont très rares, en 1958 sur 52.000 autopsies on en retrouvait un seul cas.

Les étiologies toxiques reconnues à l'origine de ces tumeurs étaient limitées :
- thoratrast,
- arsenicisme chronique,
- radium,
- 1-1 dymethylhydrazine.

Le traitement est peu efficace : si elle est bien limitée, on peut faire appel à la chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie sont plutôt palliatifs.

L'évolution est d'environ six mois.

Les angiosarcomes entrent dans le cadre des tumeurs du foie qui sont répertoriées comme suit :

I- carcinomes primitifs du foie
   hépatome malin au dépens de la travée
   cholangiome au dépens des voies biliaires intra-hépatiques.

II-Tumeurs malignes primitives du tissu .
   conjonctivo-vasculaire ou mésenchymateux
   sarcomes endothéliaux
      sarcomes angioplastiques cavernaux
      sarcomes moins différenciés
   mésanchymomes

III-tumeurs dysembyoplasiques

Sarcomes endothéliaux

Histologie

Ce sont des tumeurs vasculaires, elles siègent au niveau du foie, on les classe parmi les tumeurs malignes primitives du tissu conjonctivo-vasculaire: ce sont des sarcomes endothéliaux.

Mascroscopiquement

Le foie est augmenté de volume dans certain cas il contient de multiples nodules hémorragiques, dans d'autres tout un lobe peut être transformé en un volumineux lac sanguin qui ne contient plus que des lambeaux de cloison donnant à la tumeur un aspect caverneux.

Histologiquement on différencie 2 types :

a) le sarcome angioplastique caverneux: bien différencié est constitué par une prolifération de cellules

endothéliales plus volumineuses et plus basophiles que les cellules normales, disposées presque partout en une seule assise délimitant des cavités vasculaires le plus souvent cavernisées . Elles envahissent le foie par les capillaires sinusoïdes provoquant l'atrophie des travées hépatiques dont il ne subsiste que de petits segments .

Rarement on trouve des entassements de cellules fusiformes sur les parois des vaisseaux tumoraux, constituant des zones danses très cellulaires d'aspect réticuloendothélial.

b) La forme moins différenciée des sarcomes endothéliaux. Les proliférations sarcomateuses s'entassent le plus souvent en amas plein de cellules fusiformes, à disposition fasciculée ou tourbillonnante .

Les différenciations vasculaires sont rares presque jamais cavernisées . L'évolution de ces tumeurs semble plus rapide et elles donnent plus volontiers des métastases .

RAPPORT ENTRE CHLORURE DE VINYLE ET CANCER

Dès 1970 au Congrès de Houston le chlorure de vinyle était considéré comme potentiellement cancérogène et dangereux .

- Cependant VIOLA, concluait lui-même qu'il est difficile d'extrapoler à l'homme les résultats des expérimentations animales .

- Les substances manipulées par les nettoyeurs d'autoclaves sont nombreuses et le chlorure de vinyle n'est pas seul en cause .

- Depuis, de nombreuses autres expérimentations sur des animaux, rats, souris, cobayes, lapins, chiens ont prouvé que le chlorure de vinyle était expérimentalement cancérogène (corrélation entre durée d'exposition et nombre de tumeurs) (ainsi qu'entre dose d'exposition et tumeurs). La durée d'exposition paraissant avoir plus d'intérêt que la dose, ce qui est normal si l'on considère la rapidité d'élimination du chlorure de vinyle del'organisme .

- Depuis le début 1974 la description de cas survenant chez des ouvriers semble venir corroborer les résultats expérimentaux. En effet on peut constater à ce propos :

- les angiosarcomes du foie, qui ont été décrits, sont des localisations très rares de ces tumeurs .

Aux Etats Unis: lors du 3ème Congrès du National Cancer Institute on notait que : 25 à 30 cas d'angiosarcomes sont apparus par an sur 200.000.000 d'habitants.

L'incidence annuelle est donc: 0,014 cas pour 100.000 (sur 3 années).

En Suède: sur 12 ans, grâce au registre des cancers, on retrouve 16 cas d'angiosarcome du foie dans une population de 8 millions d'habitants . Parmi ces 16 cas, 4 sont apparus chez des nourrissons .

Si l'on considère les 16 cas, l'incidence annuelle est de 0,017 pour 100.000.

Si l'on ne considère que les 12 cas adultes, l'incidence est de 0,013.

Si l'on étudie maintenant les statistiques émanant de milieux professionnels : aux U S A, 20.000 sujets ont été, et ou sont exposés au chlorure de vinyle, on a découvert depuis 10 ans, 16 cas d'angiosarcomes .

L'incidence apparait donc de 8 cas pour 100.000 par an, soit plus de 500 fois plus que l'incidence de la population globale .

En Angleterre: 1 cas a été retrouvé en 20 ans parmi 1082 sujets incidence annuelle de 5 pour 100.000 par an, soit 360 fois l'incidence .

Si on considère que sur ces 1082 sujets, 334 seulement étaient des nettoyeurs d'autoclaves et que c'est dans ce groupe que l'on a trouvé le cas d'angiosarcome, l'incidence est encore trois fois plus élevée .

En Allemagne: 3600 ouvriers exposés en 30 ans, 3 cas découverts . L'incidence est de 3 cas pour 100.000 soit près de 300 fois plus élevée .

En Suède: ou les chiffres sont encore plus surs ou la limitation quantitative de l'échantillon est palliée par la qualité des constatations (registre des cancers) ,en 30 ans : 790 personnes exposées : 2 cas d'angiosarcomes, soit une incidence de 8 cas pour 100.000 et par an, soit de 500 à 600 fois l'incidence globale .

De ceci ressort:

1°) L'incidence dans la population parait être la même, en tout cas aux U S A et en Suède .

2°) Dans tous les pays étudiés, l'exposition au chlorure de vinyle multiplie cette incidence par des facteurs allant de 300 à 600.

3°) Les chiffres d'incidence de la population globale et des professions du chlorure de vinyle sont semblables en Suède et aux U S A, dans ces 2 pays où les garanties des statistiques sont les meilleures ,ampleur des échantillons.

- Par ailleurs, presque tous les cas décrits concernaient des ouvriers exposés directement au chlorure de vinyle, soit nettoyeurs d'autoclave, soit remplisseurs de cuve d'insecticide (chlorure de vinyle: agent propulseur).

- Que parmi ces ouvriers exposés au chlorure de vinyle , en particulier nettoyeurs d'autoclave, on décrit d'autres pathologies hépatiques : hépatomégalie, perturbation des épreuves fonctionnelles, fibrose portale et capillaire.

Louis B. THOMAS, Hans POPPER et Paul BERK ont étudié le tissu hépatique de 20 travailleurs ayant une exposition professionnelle au chlorure de vinyle allant de 2 à 18 ans .

- 15 patients sont porteurs d'angiosarcomes.
- 5 patients sont porteurs de fibrose hépatique sans angiosarcome. Les auteurs ont étudié le tissu angiosarcomateux mais aussi non tumoral et ont comparé les lésions histologiques. Ils se sont particulièrement intéressés aux aspects de fibrose D'après eux,

- la dilatation localisée des sinusoïdes avec prolifération et accroissement en nombre des cellules bordant les sinus associé à une fibrose périsinusienne, peut représenter un aspect précoce de l'évolution de l'angiosarcome .

- la fibrose de la capsule hépatique et la fibrose irrégulière des espaces portes sont fréquents aussi bien chez les sujets porteurs d'angiosarcome que chez les autres .

La relation des lésions de fibrose au développement des angiosarcomes demande des études plus approfondies .

Cependant une transition de l'étape" fibrose" à l'angiosarcome est suggérée par la prolifération focale des cellules bordant les sinusoïdes et des hépatocytes .

Cette prolifération retrouvée à l'étape de fibrose apparait plus prononcée aux premières étapes de développement de l'angiosarcome .

Ces lésions de multiplication de 2 variétés de cellules avaient disparu chez un sujet dont l'arrêt de l'exposition au chlorure de vinyle avait duré 2 ans . La fibrose persistait .

- Que dans l'histologie des lésions non cancéreuses expérimentalement crées chez l'animal, des similitudes existent avec les lésions de l'angiosarcome .

- intense réaction fibroscléreuse
- prolifération anormale de cellules de KUPPFER, hypertrophiques, à rapprocher de l'aspect de Kuppferone, terme sous lequel on désigne les angiosarcomes du foie .

Ces aspects sont-ils les annonciateurs de l'évolution dégénérative ?

- Que l'exposition, durant 130 semaines, de 96 rats, 4 heures par jour, 5 jours par semaine, à 2500 ppm de vinylacétate n'a mis en évidence aucune tumeur, pas plus que chez les 68 témoins exposés à l'air (MALTONI, LEFEMINE).

Bien qu'aucun aspect spécifique, clinique ou biologique de l'angiosarcome du foie du au chlorure de vinyle n'ait été décrit ,la relation entre ces tumeurs et le chlorure de vinyle parait certaine .

Des études effectuées à l'aide de C de V marqué apporteraient peut être une solution à ce problème.

E X P O S I T I O N P R O F E S S I O N N E L L E

En 1930, au début de son utilisation, l'inocuité apparente du chlorure de vinyle, mise en évidence par une expérimentation incomplète, permettait l'optimisme. Le chlorure de vinyle était moins dangereux que le chloroforme .

En 1966, la description de nombreux cas d'acroostéolyse conduisait à considérer cette pathologie comme le seul centre d'intérêt . On négligeait, alors les avertissements: lésions hépatiques minimes observées chez l'animal, voire chez l'homme .

Enfin, en l'espace de deux ans, la description chez l'homme et chez l'animal de cancers très rares(angiosarcome du foie), faisait reconsidérer le problème de l'inocuité du chlorure de vinyle .

Les nettoyeurs d'autoclave sont les plus exposés .

Ce sont, d'après toutes les études de concentration de chlorure de vinyle dans les atmosphères de travail, les nettoyeurs d'autoclaves les plus exposés .

En effet, le polychlorure de vinyle est obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle dans de grandes cuves appelées : autoclaves. Ces cuves peuvent avoir un volume de 15 m^3 et produire 4 à 5 tonnes de polychlorure de vinyle.

La réaction de polymérisation est arrêtée lorsque 85 à 93% de manomère est polymérisé.

Après la réaction il reste, sur les parois de la cuve, une croute de quelque dizième de millimètre d'épaisseur ; dont la totalité peut représenter 4 kg et qui contient un pourcentage non négligeable de chlorure de vinyle parfois 3 à 5%, en plus d'autres composés gazeux.

Il est donc nécessaire de nettoyer les autoclaves et de supprimer cette croute .

Autrefois ce nettoyage était pratiqué à la main. Après chaque réaction, un nettoyeur passait 5 à 5 heures par jour dans le réacteur .

Actuellement on utilise des jets d'eau à forte pression . Ceprocédé rendrait inutile ou en tout cas beaucoup moins fréquente la pénétration des ouvriers à l'intérieur des autoclaves .

Il a été prouvé que après la réaction de polymérisation et après 1 heure de nettoyage automatique de l'autoclave la teneur en chlorure de vinyle est de 2700 ppm, dans le réacteur, après 30 renouvellements de l'air elle est réduite à 90 ppm. L'opération de décroutage se fait toujours à la main. Les ouvriers le pratiquaient avec une raclette, ils ont les mains gantées et doivent porter des vêtements imperméables spéciaux. Ils doivent s'introduire à l'intérieur de l'autoclave dont l'orifice est suffisant pour laisser passer l'ouvrier.

Cependant COOK et Al en 1971 ont montré que pendant l'opération de décroutage le chlorure de vinyle était présent dans l'air à un taux de 50 à 100 ppm, et au niveau des mains de 600 à 1000 ppm.

DISCUSSION

ATTITUDE PRATIQUE A ADOPTER PARTICULIERE AU CHLORURE DE VINYLE

1) Prévention

Suppression totale de toute exposition au chlorure de vinyle, comme pour tout corps cancérogènes, tant que l'on n'a pas défini avec certitude une dose seuil. Le concept de seuil maximum de concentration fixé à 50 ppm paraissait justifiable par les expérimentations menées jusqu'à présent: absence de cancer du foie pour ces taux (VIOLA, MALTONI)

Cependant, 2 cas d'angiosarcomes ont été décrits chez la souris à des concentrations de 50 ppm (U.S. Federal register) ainsi qu'un cas d'adenocarcinome du sein chez la souris pour 50 ppm (MALTONI).

Par conséquent, aucun niveau seuil ne peut être tolérable. La précision des appareils de détection est de 1 ppm.

2) Dépistage dans les populations à haut risque:

Les nettoyeurs d'autoclave en particulier, des sujets ayant une atteinte hépatique peut être prénéoplasique doivent être surveillées par examens cliniques et de laboratoire . Pour la surveillance, usage d'un cahier spécial .

L'hépatomégalie est un élément précoce et fiable :

- en ce qui concerne les examens de laboratoire; les phosphatases alcalines et l'électrophorèse des protides représentent des tests sensibles et précocement perturbés.

- On pourrait proposer outre lapratique de ces examens à l'embauche, un rythme de surveillance biologique annuelle .

3) Sur l'exemple de N I O S H on pourrait établir une liste de recommandations

Etablissement de zones contrôlées

- chargement du chlorure de vinyle
- emmagasinement du chlorure de vinyle
- lieu de polymérisation
- manipulation de résine, stockage du chlorure de vinyle

Cette liste indicative peut être complétée .

Ces zones seraient soumises à un réglement particulier :

1°) limitation des accès aux seules personnes autorisées ;

2°) protection de celles-ci

mesure de la concentration en chlorure de vinyle enpermanence dans ces zones,

réduction autant que faire se peut des concentrations au niveau le plus bas possible .

surveillance et recherche des fuites

- tant que la concentration n'est pas abaissée sous un seuil non décelable, port obligatoire d'un masque respiratoire

pour éviter les contacts cutanés, port de gants et de vêtements de protection imperméables .

nettoyage de ces vêtements après emploi et décontamination après usage

ventilation des lieux contaminés

moyens d'hygiène rendus nécessaires par ces mesures: vestiaires et douches

l'air ayant servi à la décontamination ne peut être évacué dans l. environnement qu'après décontamination .

3°) Surveillance médicale

- liste des sujets particulièrement exposés et ayant accés aux zones reglementées en cœservant ces listes un laps de temps suffisant,
- surveillance spéciale en cas d'incident (obligatoire), et de contact avec des concentrations plus élevées, durant 24 heures avec rapport médical à l'issue .
- interdiction de boire, manger et fumer dans les zones contrôlées,
- interdiction d'accès de ces zones aux femmes enceintes;

4°) Prévention technique par voie d'affichage du type:

- chlorure de vinyle présent
- agent suspect cancérogène
- mesure de décontamination nécessaire .

- éducation des ouvriers ayant accés aux zones contrôlées :
- sur la nature des risques encourus, en particulier carcinogène
- l'exposition du programme de surveillance médicale spéciale
- les techniques de décontamination
- techniques de secours d'urgence en cas d'accident

Il faudrait en outre adopter un système de surveillance après cessation de l'exposition chez les ouvriers ayant été affectés à un poste dangereux. Ceci est un problème général en matière de cancer professionnel, qui vu leur longue latence peuvent se révéler tardivement .

MESURE GENERALE DE PREVENTION VALABLE POUR TOUTES NOUVELLES SUBSTANCES CHIMIQUES

1°) Expérimentation: en particulier, du risque cancérogène. Ceci n'est pas pratiqué de façon systématique en raison du manque de normalisation des protocoles expérimentaux. Les moyens classiques dedétermination du risque du cancer sont trop longs et trop onéreux vu le nombre de substances à étudier chaque année. Si trop peu de substances sont produites sur une assez grande échelle, pour justifier de telles dépenses, on peut dans une première étape utiliser des batteries de tests simples qui sont actuellement en voie de mise au point.

- Mutation de micro-organismes in vitro et in vivo.
- Etude du métabolisme et du devenir de la substance dans des cultures de tissus animaux et humains .
- Processus de réparation des acides nucléiques lorsqu'ils ont été abimés par cette substance
- Transformation cellulaire issue de cultures in vitro .

Ces tests doivent être perfectionnés puis utilisés systématiquement. S'ils mettent un risque en évidence, des protocoles plus lours doivent être mis en jeu .

Les agents carcinogènes doivent être classés en 3 catégories:
a) agents cancérigènes si existe des faits épidémiologiques,
b) substances hautement suspectes lorsque de fortes présomptions expériemntales, et/ou des faits épidémiologiques sont présents.
c) substances potentiellement cancérogènes, lorsque des faits expérimentaux donnent quelques indications sur l'effet carcinogène.

Le chlorure de vinyle en décembre 1973 était déjà considéré comme hautement suspect par MALTONI.

2°) Etude épidémiologique de toute catégorie d'ouvriers exposés au risque .

3°) Desc examens pédicaux spécialisés pour rendre possible une détection précoce des lésions prénéoplasiques, et d'autre part, rendre possible, partout, une évolution quantitative du risque par l'incidence de ces changements . Ce deuxième rôle est plus efficace car le diagnostic précoce n'a que peu d'effet sur la prolongation de l'expérance de vie . Mieux vaut prévenir .

4°) Mesures législatives interdisant la production et l'utilisation d'agents qui ont montré un effet cancérogène sur une base expérimentale ou épidémiologique, spécialement si ce sont des cancérogènes puissants .

5°) Mesures de prévention technique lorsque des cancérogènes (puissant potentiel) continuent à être produits et utilisés, ces mesures doivent être revues par des inspecteurs .

Attitude adoptée

Déjà depuis 1972 à la suite des travaux sur l'acroostéolyse, les lésions d'ostéolyse figuraient au tableau 52 des Maladies Professionnelles. Les angiosarcomes du foie jusqu'à présent n'y figurent pas . Les études expérimentales et épidémiologiques que nous avons citées devraient pousser le législateurs à introduire les angiosarcomes hépatiques par C de V dans le tableau 52.

Le chlorure de vinyle était noté sur la liste des substances dangereuses avec conditions d'étiquetage et d'emballage .

Les travaux de polymérisation de chlorure de vinyle font l'objet d'une surveillance médicale spéciale . (arrêté du 20 novembre 1974).

Si la relation chlorure de vinyle -cancer se confirmait " toute exposition à une substance reconnue cancérogène devrait être proscrite". (J.O. débat parlementaire A.N. 1974-1975).

En U R S S la concentration maximum tolérable de chlorure de vinyle est de 12 ppm.

En Allemagne : 100 ppm.

Aux U S A, où la découverte de ces cancers a mobilisé l'opinion publique, le National Institute of occupational Safety and Health et le bureau des épidémiologies, centre pour le contrôle des maladies, ont récemment établi un registre de surveillance pour les cas d'angiosarcomes du foie aux Etats Unis . Ceux-ci demandent la participation de tous les praticiens. Cette étude est menée afin de découvrir d'éventuels cas en rapport avec le chlorure de vinyle .

La concentration maximum tolérable était de 500 ppm jusqu'en avril 1974, où elle est passée à 50 ppm à titre de limite standard d'urgence . Le réglement permanent qui remplace le réglement temporaire publié en avril fixe des seuils de tolérance plus strictes pour les quantités de chlorure de vinyle présentes dans l'air des ateliers .

A compter du 1er janvier 1975 ces seuils seront les suivants: une part de gaz de chlorure de vinyle soit

1 ppm en moyenne sur une période de 8 heures et 5 ppm pour une période de 15 minutes Le réglement prévoit également qu'à compter du 1er janvier 1976 les travailleurs devront porter des masques respiratoires répondant à certaines spécifications (New York Times,2oac.1974. Le bulletin d'informations Sociales, n°2, 1974, p.56.)

Les syndicats désirent que l'on fixe un seuil non détectable . Les intérêts économiques énormes sont en jeu et déjà les porte-paroles de l'industrie déclarent que l'application brutale de ces normes est impraticable, elle conduirait à fermer la plupart des usines qui fabriquent le chlorure de vinyle et le polychlorure de vinyle .

Ouelle option choisir, alors pour les travailleurs ?

" Travailler et manger aujourd'hui pour pouvoir mourir dans 20 ans ".

Il faut noter que le 23 octobre 1974, la firme Norsk Hydro, la seule en Norvège à produire le polychlorure de vinyle a fermé son usine en raison des risques que cette fabrication pouvait présenter pour la santé des travailleurs. L'usine resterait fermée jusqu'à ce que les résultats des enquêtes techniques et médicales soient connues .

Les 250 travailleurs intéressés ont été effectés à d'autres usines de la Norsk Hydro.
Arbeider bladet (Oslo) 12 et 14 oct. 1974, In: Bulletin d'informations sociales, n°2, 1974, P.57.

INTOXICATION NON PROFESSIONNELLE

L'intoxication ne risque-t-elle pas d'atteindre les milieux non professionnels ?

Les faits

I- Le chlorure de vinyle n'est pas toxique par lui même .

Depuis 1941 TURNER avait produit chez le rat la formation de sarcomes par implantation sous dermique de matières plastiques . Depuis d'autres expérimentations ont été faites par :

OPPENHEIMER
DRUCKREY
LACASSAGNE
NORTHDROFT

Les conclusions sont les suivantes:

1°) L'implantation chez les rongeurs de divers matériaux étrangers à leur organisme peut provoquer après un laps de temps assez long, de l'ordre de plusieurs mois, des tumeurs malignes à type de sarcomes .

2°) Mais la nature chimique ne parait pas en cause et du point de vue qui nous intéresse, les matières plastiques ne sont pas plus cancérigènes vis à vis des rongeurs que les autres matériaux envisagés.

3°) L'implantation de matières plastiques chez l'homme ne produit pas de tumeurs malignes (Réf: LEFAUX, chimie et toxico des matières plastiques).

II- Cependant, le polychlorure de vinyle contient des doses infimes de chlorure de vinyle .

Les risques sont plus élevés par ce mode dans l'industrie alimentaire. Peu de travaux ont été effectués à se sujet, mais on sait qu'il existe 3 sortes d'emballages alimentaires faits de polychlorure de vinyle .

- Les bouteilles qui peuvent contenir moins de 100 ppm et souvent moins de 30 ppm de chlorure de vinyle .
- Les films rigides qui contiennent moins de 10 ppm, souvent moins de 1 ppm.
- Les films souples qui contiennent moins de 1 ppm souvent moins de 0,2 ppm.

Ce sont donc les bouteilles qui en recellent le plus mais la migration du chlorure de vinyle dans le contenu dépend de la nature de celui-ci et du temps de stockage, ainsi que de la température du stockage.

A ce propos, on a pu montrer que les boissons alcoolisées contenaient plus de chlorure de vinyle après 3 ans dans de petites bouteilles de polychlorure de vinyle, gin et wisky contiennent respectivement 0,57 et 0,62 ppm. Les huiles contenaient de 0,04 à 0,08 ppm. Le jus d'orange 0,01 ppm.

Une approximation permet de calculer le taux d'absorption de chlorure de vinyle par jour et par personne de cette façon:

- environ 1 microgramme,

serait ainsi absorbé chaque jour par le consommateur.

400 millions de bouteilles de vin en polychlorure de vinyle sont actuellement vendues en France et 2 milliards sont envisagées en 1980.

III- Un autre moyen est la pollution aérienne par chlorure de vinyle .

Chaque année 90.000 tonnes de chlorure de vinyle sont rejetées dans l'atmosphère par les usines américaines .

Bien que le chlorure de vinyle n'existe pas à l'état naturel, E P A retrouve à proximité des usines 1,2 ppm dans l'air . Par ailleurs, le chlorure de vinyle constituait l'agent propulseur de nombreux aérosols, en particulier les insecticides. Il a été montré que dans une pièce close, même en pulvérisations courtes de 30 secondes, on pouvait obtenir une concentration de 400 ppm qui persiste plusieurs heures .

Mesures d'hygiène à adopter

- Le contact avec le produit fini, lui-même, ne parait pas dangereux (polychlorure de vinyle).

- Cependant le produit fini peut contenir des quantités de chlorure de vinyle, celles-ci, bien que faibles, sont néanmoins à considérer, étant donné la grande quantité de produit qui en recelle et si l'on additionne le nombre de contaminations.

Il parait donc nécessaire dans la mesure où l'on doit supprimer toute source d'intoxication par un produit cancérogène sans aceepter la notion de seuil.

1) soit de contrôler et réduire à zéro la concentration de chlorure de vinyle dans le polychlorure de vinyle, soit de réduire voire supprimer l'usage du polychlorure de vinyle dans l'industrie alimentaire et en particulier les bouteilles en polychlorure de vinyle .

2) Supprimer et réduire la diffusion de l'usage de chlorure de vinyle en atomiseur comme agent propulseur . Ainsi que son usage dans les produits d'hygiène et ménagers .

3) Réduire au minimum la pollution atmosphérique par chlorure de vinyle .

ATTITUDE ADOPTEE

Nous n'avons pas connaissance des mesures prises en France.

Mais aux Etats Unis :

- on tente de réduire au minimum le chlorure de vinyle dans le produit fini,
- et depuis avril 1974 Enviromental Protection Agency (E.P.A.) annonce que les pesticides utilisant le chlorure de vinyle comme agent propulseur sont retirés du commerce ainsi que les produits de beauté (laques à cheveux).

Tant que l'exposition au chlorure de vinyle n'a pas été supprimée, les faits exposés devraient pousser les législateurs à compléter le tableau 52 des Maladies Professionnelles en y incluant l'angiosarcome hépatique avec un délai de prise en charge de 30 ans .

Les postes de travail les plus exposés intéressant la polymérisation, en particulier le nettoyage des autoclaves. Il ne faut pas sous-estimer les risques induits par l'usage du chlorure de vinyle comme agent pulsant(bombes pesticides, bombes de laque pour cheveux).

Le chlorure de vinyle soluble dans l'alcool diffuse volontiers depuis les bouteilles en chlorure de vinyle vers les produits alcoolisés.

Si la voie principale de pénétration du chlorure de vinyle dans l'organisme est la voie respiratoire, on ne doit pas négliger la voie digestive que des mesures simples devraient pouvoir limiter et la voie percutanée.

En milieu professionnel aucune dose seuil n'a pu être précisée, des taux très bas 50 ppm ont été rapportés à l'origine d'effets cancérogènes chez la souris .

La conséquence logique est donc de supprimer toute exposition professionnelle au chlorure de vinyle soit en abaissant à 0 ppm la teneur dans l'air des postes de travail, par des aménagements techniques, travail en vase clos, sinon en abaissant le plus possible ce taux, les Etats Unis proposent de 1 à 5 ppm, l' Angleterre: 25 ppm, et en prescrivant le port de masques ventilatoires en surpression d'air (les masques filtrants inefficaces contre le chlorure de vinyle sont à éviter) ainsi que le port de vêtements imperméables et de gants .

C O N C L U S I O N S

- Le chlorure de vinyle monomère est le produit de base le plus utilisé dans l'industrie des matières plastiques. Son polymère, le chlorure de polyvinyle est d'un usage très répandu depuis plus de 40 ans .

- Le chlorure de vinyle monomère est responsable d'une pathologie très variée . Depuis 1966 l'acroostéolyse professionnelle est connue ainsi que les lésions cutanées qui l'accompagnent, moins connues par contre sont les lésions hépatiques de type fibrogène .

- La découverte du pouvoir carcinogène du chlorure de vinyle est récente tant expérimentalement chez l'animal: 1970 que cliniquement chez l'homme : premier cas décrit en janvier 1974.

- L'angiosarcome du foie représente l'expression la plus particulière de ce pouvoir cancérogène. C'est en raison de sa rareté que les cas survenant en milieu professionnel ont été remarqués.

- L'expérimentation animale en a reproduit un nombre non négligeable . Les études épidémiologiques effectuées chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle mettent en évidence une incidence 400 fois plus élevée que celle de la population .

Les aspects histologiques des foies non tumoraux et des régions paratumorales hépatiques sont proches suggérant une filiation .

Ces faits sont en faveur de la RELATION ETIOLOGIQUE CHLORURE DE VINYLE- ANGIOSARCOMES du foie chez l'homme .

- Tant que l'exposition au chlorure de vinyle n'a pas été supprimée, lesfaits exposés devraient pousser les législateurs à compléter le tableau 52 des Maladies Professionnelles en y incluant l'angiosarcome hépatique avec un délai de prise en charge de 30 ans .

- Les postes de travail les plus exposés intéressent la polymérisation, en particulier le nettoyage des autoclaves. Il ne faut pas sous-estimer les risques induits par l'usage du chlorure de vinyle comme agent pulsant (bombes pesticides, bombes de laque pour cheveux).

- Le chlorure de vinyle soluble dans l'alcool diffuse volontiers depuis les bouteilles en chlorure de polyvinyle vers les produits alcoolisés .

- Si la voie principale de pénétration du chlorure de vinyle dans l'organisation est la voie respiratoire, on ne doit pas négliger la voie digestive que des mesures simples devraient pouvoir limiter et la voie percutanée .

- En milieu professionnel aucune dose seuil n'a pu être précisée, des taux très bas 50 ppm ont été rapportés à l'origine d'effets cancérogènes chez la souris .

- La conséquence logique est donc de supprimer toute exposition professionnelle au chlorure de vinyle soit en abaissant à 0ppm la teneur dans l'air des postes de travail, par des aménagements techniques, travail en vase clos, sinon en abaissant le plus possible ce taux ; les Etats Unis proposent de 1 à 5 ppm, l' Angleterre: 25 ppm et en prescrivant le port de masques ventilatoires en surpression d'air, (les masques filtrants inefficaces contre le chlorure de vinyle sont à éviter), ainsi que le port de vêtements imperméables et de gants .

- Il est nécessaire d'assurer une surveillance médicale stricte et d'exclure du risque d'exposition :
  - dès l'embauche, les sujets présentant des antécédents hépatiques sérieux, une hépatomégalie et/ou des épreuves fonctionnelles hépatiques perturbées (phosphatases alcalines, électrophorèse des protides).
  - ultérieurieurement, les sujets présentant des perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques ou une hépatomégalie, lors des examens de surveillance dont la fréquence pourrait être annuelle .

- L'information du travailleur et de ses cadres doit être développée, elle favorisera l'application des mesures préventives techniques et médicales .

- La surveillance à long terme, même après cessation de l'exposition doit être entreprise et rendue gratuite.

- Dans lesmilieux non professionnels :
  - éviter toute pollution, en particulier dans l'atmosphère de chlorure de vinyle;
    éviter, étant donné la solubilité dans l'alcool du chlorure de vinyle, l'utilisation de polychlorur de vinyle pour le conditionnement des produits alcoolisés ;
  - éviter l'usage du chlorure de vinyle dans les produits d'hygiène et ménagers (dans ce cas, de nombreux produits de remplacement peuvent être utilisés).
    Interdire l'importation et le commerce de ces produits .

- Les expérimentations permettent de comprendre aisément pourquoi dans certains Etats le chlorure de vinyle a été proscrit :

  - comme agent propulseur,
  - comme agent conditionnant.

- En Norvège, on n'a pas hésité à aller jusqu'à interrompre la fabrication de polychlorure de vinyle .

- Ceci est peut être excessif car l'industrie moderne peut réaliser des conditions de travail sans danger .

- On peut considérer dans l'état actuel de nos connaissances que le chlorure de polyvinyle, indépendamment de ces produits de dégradation pyrogène et de la libération de chlorure de vinyle, ne semble pas dangereux dans la plupart de ses utilisations industrielles .

B I B L I O G R A P H I E

1) Anon.

Angiosarcoma of the liver in Vinyl Chloride/Polyvinyl Chloride Workers.
J. Occup. Med., 1974, 16, n° 12, pp. 809

2) Anon.

Cancer et pollution
Le Monde, 6 novembre 1974

3) Anon.

Dangers présentés par la polymérisation du chlorure de vinyle
Question du 27 juillet 1974 au Ministre du travail.
J.O., Débats parlem., A.N., 1975-1975, n° 59 A.N., pp. 4720-4721
in : Arch. Mal. Prof., 1974, 35, n° 10-11, p. 947

4) Anon.

Emploi du PCV pour le conditionnement du vin.
Question écrite du 21 septembre 1974 au Ministre de l'Agriculture
in : Pétrole Informations 13/19 déc. 1974, pp. 29-30

5) Anon.

Fermeture à titre préventif d'une usine de chlorure de vinyle.
(Firme Norsk Hydro, Norvège)
Arbeiderbladet (Oslo), 12 et 24 oct. 1974
In : Bulletin d'informations sociales, B.I.T., n° 2/1974, p. 57

6) Anon.

How they found vinyl-cancer link. Research on animals in Italy and U.S. uncovered hazard, may be used to predict other chemical-cancer links.
Chemical Week, 17 juillet 1974, pp. 30-32

7) Anon.

Maladie professionnelle décélée chez certains travailleurs du chlorure de vinyle.
Bulletin d'informations sociales, B.I.T., n°1/1974, pp. 55-56

8) Anon.

Un nouveau cancer professionnel : le chlorure de vinyle à l'origine de cancers du foie.
L'express, 10-16 juin 1974, p. 84

9) Anon.

Les plastiques.
Cahiers de Médecine interprofessionnelle, 1972, n° 46-47

10) Anon.

PVC producers gird for battle against cancer. Link between angiosarcoma and worker exposure to vinyl chloride monomer results in tighter work practices. OSHA wil consider tougher permanent standards.
Chemical week, 3 avril 1974, pp. 31-33

11) Anon.

Substances chimiques, cancer et pressions économiques.
Congrès international sur le cancer, Florence, 1974.
Le monde, 26 octobre 1974

12) Anon.

Toxicité du chlorure de vinyle monomère (CVM)
Chimie actualités, 10 avril 1974

13) Anon.

Vinyl Chloride (Chlorethylene, chloroethene) - CH_2=CHCl
Hygienic Guide Series, American Industrial Hygiene Association
Amer. Industr. Hyg. Ass. J., 1964, 25, n° 4, pp. 421-423, 12 réf.

14) Anon.

Vinyl Chloride, P.V.C., and Cancer.
Lancet (The), 29 juin 1974, pp. 1323-1324, 6 réf.

15) Anon.

Vinyl Chloride and Cancer.
Brit. Med. J., 30 mars 1974, pp. 590-591, 11 réf.

16) Anon.

Vinyl chloride cancer controversy continues. MCA and NIOSH apparently are at odds on disclosure of Italian research results linking vinyl chloride exposure to tumors in rats.
Chemical Eng., 10 juin 1974, p. 12

17) Anon.

VCM-Exposure Standards : too Tough too soon ?
Chemical Eng., 24 juin 1974, pp. 110-111

18) BENOIT, J.P.
L'acro-ostéolyse d'origine professionnelle.
Thèse, Med., Lyon, 1967, impr. Bosc Frères, 88 pages, 187 r

19) BENOIT, J.P.
L'acro-ostéolyse. Une nouvelle manifestation pathologique dans l'industrie des matières plastiques.
Cahiers de Notes documentaires, 1er trimestre 1969, n° 54, pp. 83-89, 5 réf. (Note 629-54-69)

20) BLOCK, J.B. et BRADFORD, J.
Angiosarcoma of the liver following Vinyl Chloride exposure.
J.A.M.A., 1974, 229, n° 1, pp. 53-54

21) CHATELAIN, A. et MOTILLON, P.
Un syndrome d'acro-ostéolyse d'origine professionnelle et de constatation nouvelle en France.
J. Radiol. Electrol., 1967, 48, pp. 277-280, 13 réf.

22) CASTELMAR
Case records of Massachusset Général Hospital.
New Engl. J. Med., 1967, 276, p. 629

23) CAVIGNEAUX, A.
Action cancérogène du chlorure de vinyle.
Cahiers de Notes documentaires (A paraître)

24) CHEVREL, J.P. et CHEVREL, B.
Cancers du foie.
Encyclopédie médico-chirurgicale, 1974, 7038 A 10

25) CORDIER, J.M., FIEVEZ, C., LEFEVRE, M.J. et SEVRIN, A.
Acro-ostéolyse et lésions cutanées associées chez deux ouvriers affectés au nettoyage d'autoclaves.
Cahier de Médecine du travail, 1966, 4, n° 1, pp. 3-39, 41 réf.

26) CREECH, J.L. et JOHNSON, M.N.
Angiosarcoma of the liver in the manufacture of Polyvinyl Chloride.
J. Occup. Med., 1974, 16, n° 3, pp. 150-151

27) DANZIGER, H.
Accidental poisoning by Vinyl Chloride.
Canad. med. Ass. J., 1960, 82, n° 16, p. 828

28) DELARUE et LAUMONIER
Tumeurs malinges primitives du tissu conjonctivo-vasculaire.
Néoplasies. Classification des cancers du foie.
Collection médico-Chirurgicale, Flammarion, Anat.-Path., vol. I
p. 1093

29) FALK, H., CREECH, J.L., HEATH, C.W. et Al.
Hepatic disease among workers at a Vinyl Chloride polymerisation plant.
J.A.M.A. (sous presse)
cité par THOMAS, L.B. et Al.

30) FENZI, G.P., MARTINO, E., GRASSO, L., CESARELLI, C., VIOLA, P.L. et BASCHIERI.
Communication au 35ème Congrès national de la Société italienne de Médecine du travail, Pise, 1972

31) GORDON, D.E., THOMAS, L.B., KENT, G. et Al.
Hepatic angiosarcoma in man and rodents following of the liver among Vinyl Chloride workers in the United States.
Gastroenterology (sous presse)
Cité par THOMAS, L.B. et Al.

32) HEATH, C.W., FALK, H. et CREECH, J.L.
Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among Vinyl Chloride workers in the United States.
Ann. N.Y. Acad. Sci. (sous presse)
cité dans le rapport de l'IARC

33) HEATH, C.W. et KEY, M.M.
Nation wide surveillance of angiosarcoma of the liver.
Arch. Environm. Hlth, 1974, 28, n° 6, p. 360

34) INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER
Report of a working group on vinyl chloride, Lyon, 24-25 juin 1974
IARC Internal Technical Report n° 74/005, 1 broch., ronéot., 55 pages, 67 réf.
(en Appendice : IARC Monograph on vinyl chloride)

35) JOUSSET, J.
Cancérologie des matières plastiques.
Paris, Aide-Mémoire Dunod, 1968, Tome II, p. 85

36) KRAMER, C.G. et MUTCHLER, J.E.
The correlation of clinical and environmental measurements for workers exposed to Vinyl Chloride.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J., 1972, 33, n° 1, pp. 19-30, 20 réf.

37) LANGE, C.-E., JUHE, S., STEIN, G. et VELTMAN, G.
Die sogenannte Vinylchlorid-Krankheiteine berufsbedingte Systemsklerose ? (La maladie dite du chlorure de vinyle est-elle une maladie systématique professionnelle ?)
Int. Arch. Arbeitsmed., 1974, 32, n° 1-2, pp. 1-32, 36 réf.
rés. angl.

38) LAROCHE, D., DESOILLE, H., CAVIGNEAUX, A. et GAUNY, M.
L'action cancérogène du chlorure de vinyle.
Séance du 10 février 1975 de la Société de Médecine et d'Hygiène du travail de Paris.
Archives des Mal. Prof., (sous presse)

39) LEE, F.I. et HARRY, D.S.
Angiosarcoma of the liver in a vinyl-chloride worker.
Lancet (The), 29 juin 1974, pp. 1316-1318, 16 réf.

40) LEFAUX, R.
Chimie et toxicologie des matières plastiques.
Paris, Compagnie française d'éditions, 1964, 583 pages.

41) LELIS, R., DAUM, S., ANDERSON, H.A. et Al.
Prevalence of disease among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers.
Ann. N.Y. Acad. Sci. (sous presse)

42) LESTER, D., GREENBERG, L.A. et ADAMS, W.R.
Effects of single and repeated exposured of humans and rats to Vinyl Chloride.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J., 1963, 24, n° 3, pp. 265-275, 5 réf.

43) LLOYD, J.W. et CIACCO, A.
Long-term mortality study of steel workers. I. Methodology.
J. Occup. Med., 1969, 11, n° 6, pp. 299-310

44) MALTONI, C.
Occupational carcinogenesis.
II. International Symposium on Cancer : detection and Prevention, Bologne, 9-12 avril 1973.
In : Advances in Tumour Prevention, detection and Characterization, Excerpta Medica, vol. 2, "Cancer detection and prevention" 1974, pp. 19-26

45) MALTONI, C. et LEFEMINE, G.
Carcinogénicity bio-assays of Vinyl Chloride.
I. Research plan and early results.
Environmental Res., 1974, 7, n° 3, pp. 387-405

46) MALTONI, C. et LEFEMINE, G.
Le potenzialita dei saggi sperimentali nella predizione dei rischi oncogeni ambientali. Un esempio : il cloruro di vinile.
Accademia Nazionale dei Lincei, Rendiconti della classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali, mars 1974, 56, Série VIII, n° 3, 11 pages, 14 réf.

47) MALTONI, C. et LEFEMINE, G.
Carcinogenicity bio-assays of vinyl chloride : current results.
Ann. N.Y. Acad. Sc. (sous presse)
Cité par MALTONI, C. et Al.

48) MALTONI, C., LEFEMINE, G., CHIECO, P. et CARRETTI, D.
La cancerogenesi ambientale e professionale : nuove prospettive alla luce della cancerogenesi da cloruro di vinile.
Gli Ospedali della Vita, 1974, 1, n° 5-6, 6 réf.

49) MARIN, A., STRAUSS, J., MICHELS, R., BENOIT, J.P., BALTIE, R. et PIERRE, C.
Acro-ostéolyse d'origine professionnelle.
Revue du Rhumatisme, 1967, 34, n° 6, pp. 340-351, 18 réf.

50) MARKOWITZ, S.S. et Al.
Occupational acroosteolysis.
Arch. Dermatol., 1972, 106, n° 8, pp. 219-223, 10 réf.

51) MARSTELLER, H.J., LELBACH, W.K. , MULLER, R. et Al.
Chronish-toxische Leberschäden bei Arbeitern in der PVC-Produktion (Atteintes hépatoxiques chroniques chez des travailleurs employés à la production du chlorure de polyvinyle)
Dtsch. med. Wschr., 1973, 98, n° 48, pp. 2311-2314, 22 réf.
Traduction en anglais disponible au CIS (ref 74-765)

52) MASTROMATTEO, E., FISCHER, A.M., CHRISTIE, H. et DANZIGER, H.
Acute Inhalation toxicity of Vinyl Chloride to laboratory animals.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J., 1960, 21, n° 5, pp. 394-398, 10 réf

53) MEYERSON, L.B. et MEIER, G.C.
Cutaneous lesions in acroosteolysis.
Arch. Dermatol., 1972, 106, n° 2, pp. 224-227, 14 réf.

54) MOULIN, G., RETY, J., PALIARD, P., VOUILLON, G. et GUTTIN, G.
Aspects sclérodermiques de l'acro-ostéolyse professionnelle. (Polymérisation du chlorure de vinyle).
Ann. Dermatol., 1974, 101, n° 1, pp. 33-44

55) NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH)
A bibliography on Vinyl Chloride.
NIOSH, Post Office and Court House Bldg., Cincinnati, Ohio 43201, USA.
1 broch., 28 févr. 1974, 12 pages (147 réf. de 1947 à 1973)

56) NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH)
Recommended Standard for Occupational exposure to Vinyl Chloride
6 pages.
in : Bulletin d'informations sociales du BIT, n° 2/1974, p. 56
New York Times, 2 oct. 1974
Wall Street Journal (New York), 2 oct. 1974

57) OETTIGEN, W.F. Von
Vinyl Chloride.
In : The halogeneted hydrocarbons of industrial and toxicology importance.
Amsterdam, Elsevier Monography, 1964, pp. 227-233

58) ORCEL, R. et SCOTTO, M.
Deux cas d'hémangiosarcomes du foie (discussion nosologique).
Sem. Hôp., Paris, 1968, 44, n° 5, pp. 920

59) OSTER, R.H., CARR, J.C., KRANTZ, J.C. et SAUERWALD, J.
Anesthesia XXVII. Narcosis with Vinyl Chloride.
Anesthesiology, 1947, 8, p. 359

60) PATTY, F.A., YANT, P. et WAITE, C.P.
Acute response of Guinea Pigs to Vapors of some new commercial Organic Compounds. V. Vinyl Chloride.
Publ. Hlth Reports, 1930, 45, p. 1963

61) PATTY, F.A.
Vinyl Chloride, CH_2 = CHCl (Monochloroethene)
In : Industrial Hygiene and Toxicology, vol. II Toxicology.2è e
(*) New York, Interscience Publishers, 1962, pp. 1303-1305

62) REDMOND, C.K., CIOCCO, A., LLYOD, J.W. et RUSH, H.W.
Long terme mortality study of steel workers. Mortality from malignant neoplasms among coke oven workers.
J. Occup. Med., 1972, 14, n° 7, pp. 621-629, 17 réf.

63) RETY, J., LAZARD, P., BERROD, J. et SCHMITT, M.
Apport de la thermographie infra-rouge au diagnostic et à la surveillance des affections consécutives aux opérations de de polymérisation du chlorure de vinyle. Tableau n° 52 (acro-ostéolyse) des maladies professionnelles.
Arch. Mal. Prof., 1974, 35, n° 7-8, pp. 733-738

64) ROUBAL, J.
Vinyles et polyvinyles.
In : Encyclopédie de Médecine, d'Hygiène et de sécurité du travail.
Genève, B.I.T., 1973-1974, vol. II, pp. 1698-1700, 8 réf.

65) SCHOTTEK, W.
Zur Toxikologie des Vinylchlorids
Chem. Techn., All., nov. 1969, 21, n° 11, pp.708-711, 24 réf.
Traduction I.N.R.S. 202 A-71

(*) RAVIER, E., DITER, J.M. et PIALAT, J.
Un cas d'angiosarcome hépatique chez un ouvrier exposé au chlorure de vinyle monomère.
Communication présentée à la Société de Médecine du travail et d'Ergonomie de Lyon, séance du 13 décembre 1974
Arch. Mal. Prof., 1975, 36 (sous presse)

66) SIMLER, M., MAURER, M. et MANDARD, S.C.
Cancer du foie sur cirrhose au tétrachlorure de carbone.
Strasbourg med., 1964, 15, pp. 910-918

67) SUCIU, I., DREJMAN, I. et VALASKAI, M.
Contribution à l'étude des affections produites par le chlorure de vinyle (En roumain)
Medicina interna, 1963, 15, n° 8, pp. 967-977, 12 réf. rés. fr.

68) SUCIU, I., DREJMAN, I. et VALASKAI, M.
Etude des maladies dues au chlorure de vinyle.
Med. del Lav., 1967, 58, n° 4, pp. 261-271, 12 réf.

69) SUCIU, I. et Coll.
Hypertension artérielle et syndrome de Raynaud chez les ouvriers occupés à la fabrication du polychlorure de vinyle.
I. Internationales Symposium der Werksärzte der chemischen Industrie Medichem, BASF Arztliche Abteilung, 67 Ludwigshafen, R.F.A., 1972, pp. 520-528, 10 réf.
(Communication présentée au Ier Colloque international des médecins d'usine de l'industrie chimique, Ludwigshafen, avril
(*) 1972)

70) THOMAS, L.B., POPPER, H. et BERK, P.D.
Vinyl Chloride induced liver disease. From idiopathic hypertension (Banti's syndrome) to angiosarcomas.
New Engl. J. Med., 1975, 292, n° 1, pp. 17-22, 32 réf.

71) TORKELSON, T.R., OYEN, F., et ROWE, V.K.
The toxicity of Vinyl Chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J., 1961, 22, n° 5, pp. 354-361, 12 réf

72) TOTH, B.
1,1-Dimethylhydrazine (unsymmetrical). Carcinogenesis in mice. Light microcopic and ultrastructural studies in neoplastic blood vessels.
J. nat. Cancer Inst., 1973, 50, n° 1, p. 181

73) TSUMIYA SUNI
Thermal decomposition products of Polyvinyl chloride.
J. Appl. Chem., 1967, 17, p. 364

74) VIOLA, P.L.
Pathology of Vinyl Chloride.
Comm. au XVIè International Congress on Occupational Health, Tokyo, sept. 1969. PROCEED., pp. 296-297, 6 réf. (abstr. R2-02

(*) TABERSHAW, I.R. et GAFFEY, W.R.
Mortality Study of Workers in the anufacture of Vinyl Chloride and its Polymers.
J. Occup. Med., 1974, 16, n° 8, pp. 509-518, 11 réf.

75) VIOLA, P.L.
Pathology of Vinyl chloride.
Med. del Lav., 1970, 61, n° 3, pp. 174-180; 7 réf.

76) VIOLA, P.L.
Cancerogenic Effect of Vinyl Chloride.
Xè International Cancer Congress, Houston, mai 1970
Session 3. Chemical Carcinogenesie : Various Chemicals.
Proceed., vol. 29, 4 pages.

77) VIOLA, P.L.
Mallatia da Chlorurodi vinyle.
Conférence à l'Université de Pise à l'occasion du 35ème Congrès national de la Sociéte italienne de Médecine du travail, le 2 novembre 1972.

78) VIOLA, P.L., BIGOTTI, A. et CAUTO, A.
Oncogenic Response of Rat Skin, Lungs, and Bones to Vinyl Chloride Cancer Res., 1971, 31, pp. 516-522, 12 réf.

VU,
Le Président :
Professeur A. HADENGUE.

VU
Le Doyen,
Professeur Fl. DELBARRE.

VU,
et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET.